

■■■■ **Insulinorésistance pancréatique dans le diabète de type 2 ?** La pathogénie du diabète de type 2 qui affecte une centaine de millions de personnes dans le monde associe insulinorésistance et insuffisance de la sécrétion d'insuline. L'une des premières anomalies détectées à l'état prédiabétique est la diminution de la première phase de réponse insulinosécrétoire au glucose. Une étude élégante, réalisée dans le laboratoire de C.R. Khan au *Joslin Diabetes Center* (Boston, MA USA), suggère que l'action de l'insuline dans la cellule β est responsable de ce défaut [1]. Les auteurs ont réalisé la délétion du récepteur de l'insuline spécifiquement dans les cellules β du pancréas, en utilisant astucieusement le système Cre-loxP [2]. Dans une première lignée de souris, deux sites loxP ont été introduits de part et d'autre de l'exon 4 du gène du récepteur de l'insuline (IR-loxP). Une seconde lignée, portant le transgène Cre sous contrôle du promoteur 2 du gène de l'insuline de rat (rip-Cre), exprime la recombinase Cre exclusivement dans les cellules β du pancréas. Le croisement de souris hétérozygotes IR-LoxP, portant ou non le transgène CRE, produit des souris dont le gène du récepteur de l'insuline est éteint uniquement dans les cellules β (β IRKO), ainsi que trois catégories d'animaux : témoins, sauvages, rip-Cre et homozygotes IR-loxP. Les souris β IRKO ne présentent pas d'anomalies majeures de l'homéostasie glucidique jusqu'à l'âge de 6 mois, âge auquel une hyperinsulinémie modérée commence à se développer. Dès l'âge de trois mois, une diminution notable de la phase aiguë de sécrétion d'insuline en réponse au glucose apparaît, ainsi qu'une détérioration de la tolérance au glucose qui s'aggrave avec l'âge. En revanche, la réponse insulinosécrétoire à l'arginine n'est pas altérée. Sur le plan morphologique, la taille des îlots est modérément diminuée, de même que leur contenu en insuline, alors que sur le plan ultrastructural, aucune anomalie n'est détectée. De même, l'expression du transporteur de glucose spécifique, GLUT2 est normale. Le rôle fonctionnel de l'insuline dans

les cellules β a toujours été difficile à appréhender, essentiellement parce que ces cellules sécrètent elles-mêmes de l'insuline. Tout l'intérêt de cette étude est donc de démontrer que l'intégrité de l'action de l'insuline dans les cellules β conditionne l'adéquation de sa propre sécrétion en réponse au glucose. Il nous faut donc réévaluer les conséquences d'une altération de l'effet de l'insuline qui, dans le diabète de type 2, pourrait être la cause à la fois de l'insulinorésistance des tissus cibles de l'hormone et de la déficience de sa sécrétion.

[1. Kulkarni RN, *et al. Cell* 1999; 96: 329-39.]

[2. Babinet C. *Med Sci* 1995; 11: 1154-7.]

■■■■ **Mahogany : un nouveau récepteur au rôle ambigu dans l'homéostasie pondérale.** Comme le savent les lecteurs de ce journal, la mutation *agouti* engendre un double phénotype comprenant une obésité d'émergence tardive et une couleur uniformément jaune du pelage, due respectivement à l'action antagoniste du peptide *agouti* sur les récepteurs MC4-R hypothalamiques et MC1-R mélanocytaires (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 898). La mutation *mahogany* (acajou) était connue de longue date par son effet antagoniste d'*agouti* sur la couleur des phanères. Plus récemment, l'étude de plusieurs doubles mutants a révélé que *mahogany* corrige spécifiquement l'obésité due à la mutation *agouti* [1], alors qu'elle est sans effet sur l'obésité due aux mutations *ob*, *tub* ou *fat* [2]. Quant aux mutants simples *mahogany*, ils sont hyperactifs et remarquablement résistants à l'obésité nutritionnelle [2]. Deux groupes indépendants viennent de réussir le clonage positionnel du gène *mahogany* [2, 3]. L'analyse de la séquence peptidique obtenue prédit une protéine possédant un domaine transmembranaire unique et un long domaine extracellulaire de 1289 acides aminés où se distinguent plusieurs régions consensus. L'organisation du domaine extracellulaire s'apparente à celle de l'attractine sécrétée par les lymphocytes T activés, qui semble interve-

nir dans les interactions entre cellules immunitaires [3]. Le court domaine intracellulaire de 126 acides aminés de la protéine *mahogany* ne contient pas de séquences connues pouvant transmettre un signal. Le gène est ubiquiste, exprimé en particulier dans l'hypothalamus et les mélanocytes. Les altérations de séquence nucléotidique des trois allèles mutés connus consistent en deux insertions différentes d'environ 5 kb (*mg* et *mg^L*) et une délétion de 5 paires de base qui tronque la protéine prématurément (*mg^J*). Quelle fonction pour cette nouvelle protéine? Sachant que *mahogany* n'affecte pas l'obésité des souris déficientes en MC4-R ni la couleur jaune des souris déficientes en MC1-R, il est probable que la protéine agisse en amont de la liaison d'*agouti* à ces récepteurs [2]. Une hypothèse suggère que *mahogany* serait nécessaire à l'action d'*agouti* ou de son analogue endogène, AGRP (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 898), en tant que récepteur accessoire. Reste à expliquer aussi les effets de *mahogany* indépendants d'*agouti* et à définir si la protéine *mahogany* peut représenter une cible thérapeutique potentielle contre l'obésité.

[1. Dinulescu DM, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12707-12.]

[2. Nagle DL, *et al. Nature* 1999; 398: 148-52.]

[3. Gunn TM, *et al. Nature* 1999; 398: 152-6.]